

## HİSTAMİNİN H<sub>1</sub> VE H<sub>2</sub> RESEPTÖRLERİNİN KALP VE DAMARLARDA ETKİNLİĞİYLE İLGİLİ DENEYSEL BİR ARAŞTIRMA

Dr. Fatma GÖCER (x)

Dr. Hasan GACAR (xx)

Dr. İsmail KARA (xxx)

### ÖZET

Bu çalışmamızda, anestezi altındaki kedilerde histamine verilen vazodpresör cevaplarda H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> reseptörlerinin rolü araştırılmıştır. Histaminin her iki reseptöre etkisi sonucu doza bağımlı bir kan basıncı düşüklüğü meydana geldi. 0,1 mg/kg mepiraminin i.v. verilışı doz-cevap eğrisini sağa kaydırdı. Mepiramin mevcudiyetinde metiamid (0,1 mg/kg/dk) ilâve edildiğinde, histamin doz-cevap eğrisinin sağa kayışı, sadece mepiramin ile sağa kaymaya nazaran, daha fazla oldu. Araştırmalarımızın sonucunda kedide kardiovasküler sistemde histamine ait H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Her iki reseptörde kan basıncının düşmesini sağlarlar.

### GİRİŞ

Histamin kan damarları, mide salgılaması ve bronş düz kası üzerinde kuvvetli farmakolojik aktiviteye sahiptir. Normal fizyolojik fonksiyonu halen tam olarak aydınlanmamışsa da lokal hormonal tesirinden başka nörotransmitter rol oynadığı, H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> diye isimlendirilen reseptörleri etkilediği bugün artık bilinmektedir (2,3). Histaminin H<sub>1</sub> reseptörleri aracılığı ile meydana gelen etkileri klâsik antihistam niklerle ortadan kaldırılabilir. H<sub>2</sub> reseptörleri aracılığı ile meydana gelen gastrik asid salgısı, izole kobay atriumu kasılma hızının artışı ve sıçan uterusundaki kontraksiyonun inhibisyonu gibi etkileri ise yeni bulunan bazı antihistaminiklerle (burimamid, metiamid gibi) önlenilmektedir (8,9).

Çalışmamızın amacı kedide vasküler sistemde H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> histamin reseptörlerinin varlığını deneylerle göstermektir. Deneylerimizde kedilerin histamine ver-

(x) A.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ve Tedavi Kürsüsü Uz. Ass.

(xx) A.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ve Tedavi Kürsüsü Prof. Dr.

(xxx) A.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ve Tedavi Kürsüsü Dr. Ass.

diği hipotensif cevabı belirlemeye ve H<sub>1</sub> antagonisti olan mepiramin ile H<sub>2</sub> antagonisti olan metiamidin bu cevabı ne kadar ve hangi yönde etkilediğini belirtmeye çalıştık.

## MATERYEL VE METOD

Deneylerimiz 20 kedi üzerinde yapıldı. Ağırlıkları 1.4-3.5 kg. olan erkek ve dişi kediler Na pentobabital'in (40-50 mg/kg.) intraperitoneal enjeksiyonu ile anestezi edildi. Trakea kanüle edilip sağ femoral ven bir perfüzyon sistemine bağlandı. Hayvan 500 ü./kg. heparin ile heparinize edildi. Sağ karotis arter sistemik kan basıncının ölçülebilmesi için civalı manometreye bağlandı. Bu civalı manometreden kan basıncı kimografa kaydedildi. İlaçlar 0.5-1 ml. serum fizyolojik içinde verildi. Zaman kimograf üzerine 30 saniye aralar ile yazdırıldı. Kedi anesteziye girdikten sonra histamin sağ femoral venden beşer dakika aralar ile yükselen dozlarda verilerek histaminin depressif vasküler etkisi gözlemlendi, doz-cevap eğrisi çizildi.

Mepiramin maleat i.v. tek enjeksiyonlar şeklinde üç doz seviyesinde (100  $\gamma$ /kg., 1 mg/kg., 10mg/kg.) verildi. Her mepiramin dozundan sonra 10 dakika bekleterek histamin dozları tekrar edildi. H<sub>1</sub> reseptör antagonisti olan mepiraminin yukarıda belirtilen dozlarda histamine hipotensif cevaplara nasıl bir tesiri olduğu gözlemlendi, histamin doz-cevap eğrisine etkisi incelendi.

10 mg/kg. dozda mepiramin'e 0.1 mg/kg/dk. dozda eklenen metiamid ise serum seti ile sol femoral venden devamlı olarak infüze edildi. Metiamid infüzyonu histamin enjeksiyonlarından 30 dakika önce ve histamin enjeksiyonları sırasında devamlı yapıldı. Mepiramin+metiamid kombinasyonunun histamine vazodepressör cevapları ne derece etkilediği gözlemlendi. Kontrol histamin doz-cevap eğrisine ve H<sub>1</sub> blokeri mepiramin etkisi altındaki histamin doz-cevap eğrisine, metiamid'in nasıl bir etkisi olduğu incelendi ve bu antagonistler etkisi altında (yalnız mepiramin ve mepiramin+metiamid kombinasyonu) histamin doz-cevap eğrilerindeki değişimler araştırıldı. Neticeler varyans analizine tabi tutuldu. Student "t" testi ile istatistiki analizi yapıldı.

## BULGULAR

a) Anestezi altındaki hiç bir ilaç verilmemiş deney hayvanına (kedi) histamin i.v. olarak yükselen dozlarda verildiğinde sistemik kan basıncı doza bağlı olarak düştü (Resim: 1). Hiçbir deney ilacı ile temas etmemiş bu kedilere histamin 0,01  $\gamma$ /kg. ile 50  $\gamma$ /kg. dozları arasında verildi. Eşik cevap 0.1  $\gamma$ /kg. histamin dozunda alındı. Histamin 0.1  $\gamma$ /kg. dozda verildiğinde kan basıncı düşüşü ortalama 23,5  $\pm$  11,53 mm. Hg. bulundu (tablo:2) Antagonist verilmemiş kedilerde histamin 50  $\gamma$ /kg. dan daha yüksek dozlarda verildiğinde kan basıncı enjeksiyon öncesi kan basıncına dönemediğinden 50  $\gamma$ /kg. in üstüne çıkılmadı. Histamin dozları

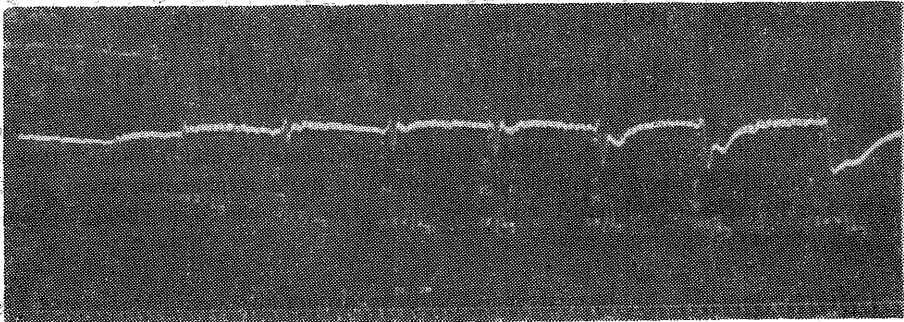
yükseldikçe kan basıncı düşüklüğünün amplitüdü arttı(resim:1). Histamin verildikten sonra düşen kan basıncı bir süre sonra eski seviyesine döndü. Bu sürenin uzunluğu doz yükseldikçe artıyordu. Başka bir deyişle kan basıncı düşüklüğü süresi histaminin dozu ile doğru orantılı idi (tablo:1).

0.1 mg/kg dozdaki mepiraminin etkisi altında histamine eşik cevap 1 $\gamma$ /kg. da alındı (resim:2). 0.1 mg/kg dozdaki mepiramin, histamin doz-cevap eğrisini kontrol doz-cevap eğrisine paralel olarak sağa kaydırıldı (şekil:1). Mepiraminin, 1mg/kg. ve 10 mg/kg. dozlardaki antagonist etkisi, 0.1mg/kg. dozdaki antagonist etkisinden daha kuvvetli olmadı (Şekil:1). Mepiramin dozunun 0.1 mg/kg) dan 1mg/kg ve 10mg/kg'a çıkarılması, doz-cevap eğrisini, istatistiki manada 0.1 mg/kg mepiraminin antagonistik etkisi altındaki doz-cevap eğrisine nazaran daha sağa yer değiştirtmedi (şekil:1).

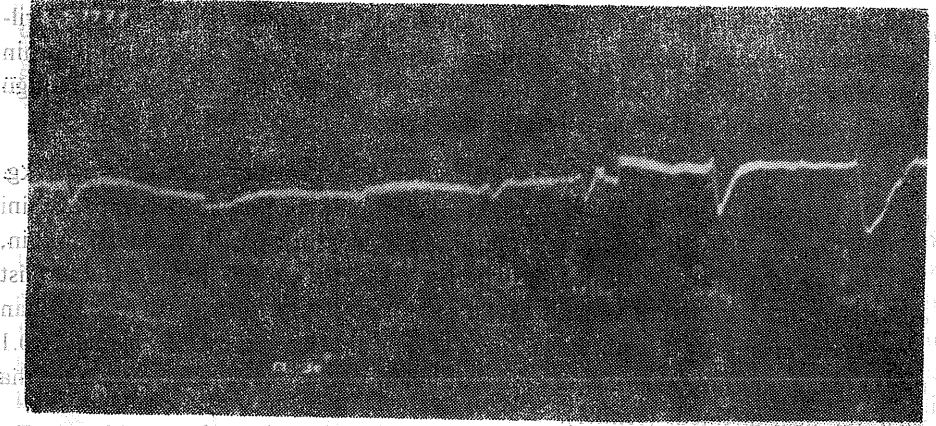
Mepiramin (10mg/kg) ve metiamid (0.1 mg/kg/dk.) kombinasyonunun histamin dozlarına verilen hipotensif cevaplar üzerindeki antagonist etkisi, yalnız mepiraminin etkisi altındaki antagonizmaya nazaran daha kuvvetli oldu. Eşik cevap için histamin dozunun 50 $\gamma$ /kg'a yükseldiği görüldü (resim:3).

Tablo:1- Histaminin dozu ile kan basıncı düşüklüğü süresinin ilgisi

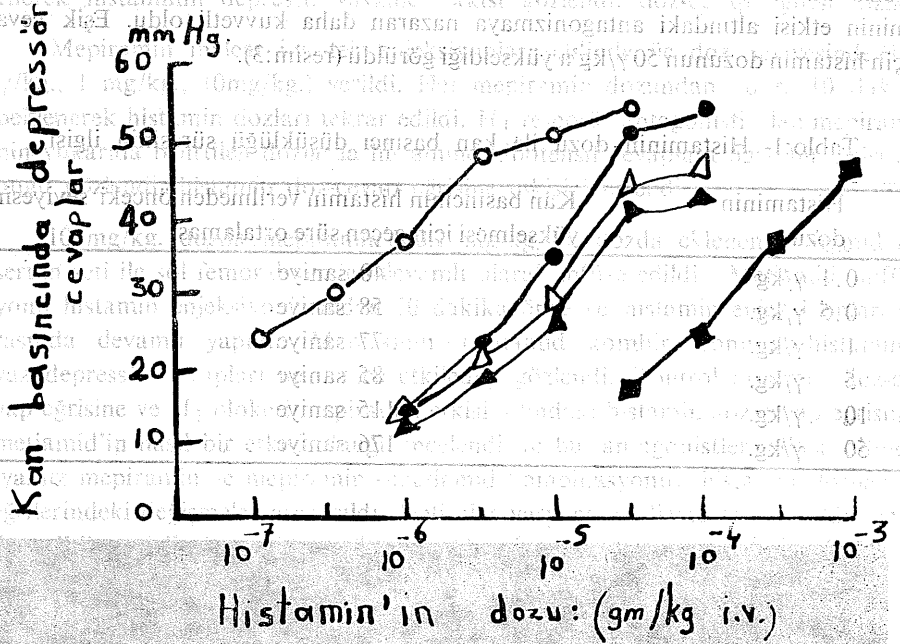
Histaminin dozu	Kan basıncının histamin verilmeden önceki seviyesine yükselmesi için geçen süre ortalaması
0.1 $\gamma$ /kg	40 saniye
0.5 $\gamma$ /kg.	58 saniye
1 $\gamma$ /kg.	77 saniye
5 $\gamma$ /kg.	85 saniye
10 $\gamma$ /kg.	115 saniye
50 $\gamma$ /kg.	176 saniye



Resim: 1- Anestesi altındaki kedide (henüz antagonist verilmemiş) yükselen dozlarda verilen histaminin kan basıncı üzerindeki etkisi



Resim: 2- Anestezize kedide yükselen dozlarda verilen histaminin kan basıncı üzerindeki depressif etkisini 100  $\gamma$ /kg. (0.1 mg/kg.) mepiraminin antagonize ettiği



Şekil: 1- Anestezize kedide histamin doz-cevap eğrisi ortalamaları o: Antagonist verilmeden önce kontrol cevaplar. o: 0,1 mg/kg dozda mepiraminin antagonist etkisi altında  $\Delta$ : 1 mg/kg dozda mepiraminin etkisi altında  $\Delta$ : 10 mg/kg dozda mepiraminin etkisi altında  $\blacktriangle$ : 10 mg/kg mepiramin + 0,1 mg/kg/dk. doz mepiramidin etkisi altında histamin doz-cevap eğrisi ortalamaları.

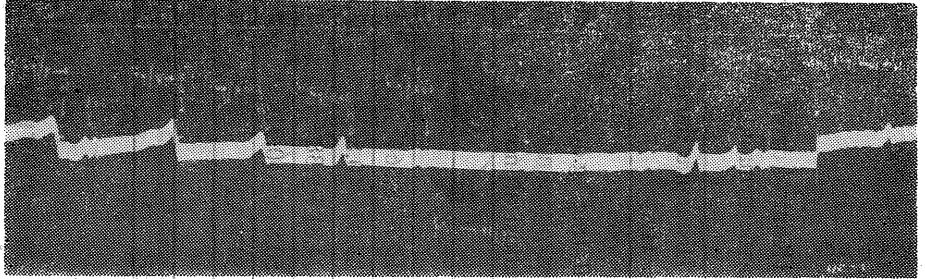
Çalışmalarımızda antagonist verilmeden ve antagonist verildikten sonra histamine alınan hipotensif cevapların ortalamaları, standart deviasyonları, t ve p değerleri ile istatistik bakımdan önemlilikleri tablo II ve III de görülmektedir.

**Tablo II: Antagonistler verilmeden (Kontrol deney grubu) ve verildikten sonra histamin dozlarına alınan doza bağlı hipotensif cevapların karşılaştırması.**

Histaminin dozu (i.V.)	Kan basıncında beraber) (mm. Hg.)	Histamine depressör cevapların ortalamaları	Standard deviasyonları ile
Kontrol deney grubu	0.1 mg/kg dozda mepiramin'in etkisi altında.	1mg/kg dozda mepiramin'in etkisi altında.	10mg/kg dozda mepiramin'in etkisi altında. 10mg/kg mepiramin + 0.1mg/kg/dk. metamid kombinasyonundan sonra
0.1γ/kg.	23,5±11,53	—	—
0,5γ/kg.	29,8±10,3	—	—
1γ/kg.	36,9±14,24	13,7±8,564	14,23±7,372
5γ/kg.	48,52±16,3	23,07±10,8	19,63±6,249
10γ/kg.	50,95±16,7	34,81±9,38	25±8,132
50γ/kg.	54,3±16	50,846±10,518	40,36±10,837
100γ/kg.	54±7,21	46,66±4,1633	43,6±12,033
500γ/kg.	—	—	24,16±10,9364
1000γ/kg=1mg/kg	—	—	37,81±10,058
—	—	—	46±13,0054

Tablo: III Antagonist verilmeden( kontrol deney grubu) ve verildikten sonra histamine alınan vazodepressör cevapların istatistiki değerlerinin karşılaştırması

Yapılan işlem (20 hayvan)	t	p	İstatistiki önemi
Kontrol deney grubu (histamin dozlarından önce hiçbir ilaç tatbik edilmemiş deney grubu)	7,97	>0,001 = 6,859	Çok önemli
Histamin dozlarının tatbikinden önce 0,1 mg/kg dozda mepiramin verilmiş deney grubu	4,54	>0,02 = 3,747	önemli
1 mg/kg dozda mepiramin verildikten sonra histamin tatbik edilen deney grubu	5,099	>0,01 = 4,604	önemli
10 mg/kg dozda mepiramin verildikten sonra histamin tatbik edilen grup	4,96	>0,01 = 4,604	önemli
10 mg/kg mepiramin + 0,1 mg/kg/dk metiamid verildikten sonra histamin tatbik edilen grup	4,887	>0,01 = 4,604	önemli



Resim: 3- Mepiramin 10 mg/kg. ve metiamid 0.1 mg/kg/dk. dozlarda kombine verildiğinde, histamine vazodepressör cevapların antagonize edilişi

### TARTIŞMA

Kedilere histamin verilmesi kan basıncının düşmesine sebep oldu. Bu hipotensif cevap  $H_1$  reseptör blokleri mepiraminin  $H_2$  reseptör bloku yapan yeni bir madde olan metiamid ile kombine kullanılması sonucunda kompetitif şekilde inhibe edilebiliyordu. Bu bulgular göstermektedirki histamin kedide kan basıncını,  $H_1$ , ve  $H_2$  reseptörlerinin her ikisini de etkileyerek düşürmektedir. Histamin başlıca  $H_1$  reseptörlerini etkiler, büyük dozları ise hem  $H_1$  hemde  $H_2$  reseptörleri ile etkileşir (14). Son zamanlarda Black, Flynn ve Owen Na pentobarbitale ile anestetize edilmiş kedi ve köpeklerin periferik vasküler yatağında ve sistemik kan basıncı üzerinde hem histamin  $H_1$  hem de histamin  $H_2$  reseptörlerinin varlığını gösterdiler (4,6,10,12).



Dale ve Laidlaw 1919 da bildirmişlerdirki: Histaminin kan basıncı üzerindeki etkisi büyük damarlar üzerindeki daraltıcı etkisi ile kapiller ve venüller üzerindeki genişletici etkisinin dengesine bağlıdır (5). 1939 da Staub histaminin yüksek dozlarına verilen vazodepressör cevapların histaminin  $H_1$  reseptör antagonistlerine refrakter olduğunu gösterdi (13). 1948 de Folkow ve arkadaşları Staubu doğruladılar ve histamine hassas iki reseptör bulunduğunu ileri sürdüler (7). Bunlardan yalnız birinin diphenhydramine ile bloke edilebildiğini bildirdiler. Bizim çalışmalarımızda da kedilerde histamine vazodepressör cevaplardan iki tip reseptörün sorumlu olduğu gösterilmiştir.

1972 de Black ve arkadaşları kedide  $H_1$  reseptör blokerlerine refrakter histamin cevaplarının  $H_2$  reseptör blokerleri ile bloke edilebildiğini buldular (3). Bu bilgileri daha sonra Owen ve Parsons doğruladılar (4,10,11). Çalışmamızda histaminin 0,1 $\gamma$ /kg ile 50 $\gamma$ /kg arasında, vene beşer dakika aralıklarla enjekte edilmesi, kedide doza bağımlı bir vazodilatasyon sonucu, sistemik kan basıncının düşmesine sebep oldu. Histaminin yaptığı vazodilatasyon ve kanbasıncı düşüklüğü  $H_1$  reseptör blokajı yapan mepiramin tarafından kompetitif şekilde inhibe edildi. Mepiramin 0,1 mg/kg, 1 mg/kg ve 10 mg/kg olmak üzere üç doz seviyesinde kullanıldığında mepiramin dozları arasında histaminin antagonist etme gücü bakımından manidar bir fark bulunmadı, yani 1mg/kg ve 10 mg/kg gibi yüksek dozlarda mepiramin histaminin doz-cevap eğrisini 0,1 mg/kg dozdaki mepiraminden daha fazla sağa kaydırmadı. 0,1 mg/kg mepiramin kontrol grubuna nazaran 10 gibi bir doz oranı ile (doz oranı histamine ait) doz-cevap eğrisini sağa kaydırma (şek: 2; tablo:2). Histaminin  $H_1$  reseptör antagonist mepiramin 0,1mg/kg dozda verildiğinde histaminin eşik dozu 10 kat yükselerek 1 $\gamma$ /kg oldu. Maksimum cevap ise 100 $\gamma$ /kg dozda alındı (şek: 2; tablo:2). 10mg/kg mepiramin dozuna 0,1 mg/kg/dk dozda metiamid eklendiğinde mepiramin ve metiamid kombinasyonu, yalnız başına mepiraminden antagonist etki bakımından, çok kuvvetli oldu. Bu grupta histaminin sistemik kan basıncında düşme meydana getiren eşik dozu, hiç bir antagonist verilmemiş kontrol grubuna göre 500 kat yükselerek 0,1 $\gamma$ /kg dan 50 $\gamma$ /kg a çıkarken, yalnız mepiramin verilen kediye göre de 50 kat yükselmiştir. Histamine maksimum cevap ise 1mg/kg gibi yüksek bir dozda alınmıştır. Kontrol grubunda ve antagonist verildikten sonraki deney gruplarında histamine alınan hipotensif cevapların ortalamaları, standart deviasyonları, t ve p değerleri ile istatistik bakımdan önemlilikleri tablo II ve III de görülmektedir.

Bu deneylerden tam olarak anlaşılmalıdır ki histamin doz-cevap eğrisinin büyük miktarlarda yer değiştirmesi,  $H_1$  ve  $H_2$  reseptör antagonistinin birlikte verilebilmesi ile mümkün olmaktadır. Ariens, Van Rossum ve Simonis 1959 da teorik olarak doz-cevap eğrisinin, müşterek bir efektör sistem aracılığı ile bir agonist ve iki bağımsız reseptör sisteminin aralarında bir tesir sistemi doğurmaları neticesi meydana geldiğini söylemişlerdir (1,4). Bu teoriyi deneyimize uygulayabiliriz. Bir agonist ile (histamin), iki müstakil reseptör ( $H_1, H_2$ ), müşterek bir

tesir sistemi ile kan basıncının düşmesini sağlarlar. Ariens ve arkadaşları bu şartlar altında agonistin çeşitli dissosiasyon sabitelerine göre çeşitli şekillerde doz-cevap eğrilerini bulmuşlardır. Reseptör II için dissosiasyon sabitesi reseptör I den büyük olduğunda doz-cevap eğrisinin şekli, agonistin reseptör I ile etkileşmesi sonucu oldu. Reseptör II ile etkileşme tamamen maskeleydi. Reseptör II ile etkileşmenin maskelenmemesi için, ortama histaminin  $H_1$  reseptörünün kompetitif bir antagonisti olan mepiraminin konması ve histaminin  $H_2$  reseptörünün kompetitif bir antagonisti olan metiamidin ihmal ile gösterilebilir. Bu reseptör I in kompetitif antagonisti, reseptör I ile ilgili etkileri antagönize edeceğinden sadece reseptör II ile ilgili etkiler belirgin olarak ortaya çıkacaktır. Ariens ve arkadaşlarının 1959 da tarif ettikleri hipotetik mahalde (1) küçük dissosiasyon sabitesindeki agonist ile reseptörün etkileşmesi sonucu doz-cevap eğrisinin şekli elde edildi. Bizim deneylerimizde de histaminin  $H_1$  reseptörleri ile etkileşmesi sonucu doz-cevap eğrisi elde edilmektedir. Bizim bulgularımız, Ariens ve arkadaşlarının teorik eğrilerine (1) tamamen uymaktadır.

Çalışmalarımızda histaminin  $H_1$  ve  $H_2$  reseptörleri ile etkileşerek sistemik kan basıncını düşürdüğü selektif histamin reseptör antagonistleri kullanılarak yapılan deneylerle ispat edilmiştir.

## SUMMARY

### EXPERIMENTAL STUDY ON THE CARDIOVASCULAR HISTAMINE $H_1$ AND $H_2$ RECEPTORS IN THE CATS

In this work, the vasodepressor responses to histamine, in anesthetized cats, have been shown to involve both histamine  $H_1$ -and- $H_2$  receptors. In both species, histamine caused dose-dependent falls in blood pressure. The dose-response curve could be displaced to the right by administration of mepyramine 0,1 mg/kg i.v. when administered in the presence of mepyramine, metiamide 0,1 mg/kg/dk. caused dose dependent displacement to the right, of the histamine dose-response curve greater than could be achieved with mepyramine alone. The results of this our work indicate the the presence of both histamine  $H_1$  and  $H_2$  receptors in the cardiovascular system of the cat. Both receptors produce a common response, i.e. a fall in blood pressure.

## KAYNAKLAR

- 1- Ariens, E., Rossum, J.M., Simonis, A.M.: A theoretical basis of molecular. *Arzneimittel Forschung*, 6, 1959.
- 2- Ash, A.S.F., and Schild, H.O.: Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 27, 427-439, 1966.



- 3- Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, G.J., Ganellin, C.R., Parsons M.E.: Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub> receptors. *Nature*, 236:385-390, 1972
- 4- Black, J.W., Owen, D.A.A. and Parsons, M.E.: An analysis of the depressor responses to histamine in the cat and dog: Involvement of both H<sub>1</sub>-and-H<sub>2</sub> receptors. *Br. J. Pharmac.*, 54:319-324. 1975.
- 5- Dale, H.H., and Laidlaw, P.P.: Histamine shock. *J. Physiol. Lond.*, 52:355-90, 1919.
- 6- Flynn, S.B., Owen, D.A.A.: Histamine receptors in peripheral vascular beds in the cat. *Br. J. Pharmac.*, 55: 181-188-1975.
- 7- Folkow B., Haeger, K. Kahlson, G.: Observations on reactive hyperemiae as related to histamine on drugs antagonising vasodilatation induced by histamine and on vasodilator properties of adenosinotriphosphate. *Acta physiol. Scand.*, 15:264-278, 1948.
- 8- Goodman, L.S., and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics, 5. baskı. New York, Macmillan Publishing Company, 1975, p. 590-629.
- 9- Kayaalp, O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi Farmakoloji, 1. baskı. Ankara, Ayyıldız Matbaası A.Ş., 1979, p. 1430-1456.
- 10- Owen, D.A.A.: The effects of histamine and some histamine-like agonists on blood pressure in the cat. *Br. J. Pharmac.*, 55: 173-179, 1975.
- 11- Owen, D.A.A., Parsons, M.E.: Histamine receptors in the cardiovascular system of the cat. *Br. J. Pharmac.*, 51:123-124, 1974.
- 12- Parsons, M.E., Owen, D.A.A.: Receptors involved in the cardiovascular response to histamine. *International symposium on histamine, H<sub>2</sub> receptor London, 1974*, p. 127-136.
- 13- Staub, A.M.: Recherches sur quelques bases synthetiques antagonistes de l'histamine. *Ann. Inst. Pasteur.* 63: 400-436, 1939.
- 14- Türker, R.K., Ercan, Z.S.: The mechanism of the vasodilator effects of histamine and 4-methyl histamine in the hindquarters of the cat. *Arzneim. Forsch.* 26:11, 2036-2037, 1976.

(\*) Dr. D. Arfan, Tıbbi Anatomi (Anatomi) Enstitüsü, Histoloji (Histoloji) Bölümü, İstanbul, Türkiye.